

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11)特許番号

第2915590号

(45)発行日 平成11年(1999)7月5日

(24)登録日 平成11年(1999)4月16日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 9/16

識別記号

47/32
47/38

F I

A 61 K 9/16

E
Z
L
L47/32
47/38

請求項の数1(全4頁)

(21)出願番号

特願平3-21965

(22)出願日

平成3年(1991)2月15日

(65)公開番号

特開平5-58880

(43)公開日

平成5年(1993)3月9日

審査請求日

平成8年(1996)10月16日

(73)特許権者 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72)発明者

孕石 爰雄

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬中央研究所内

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外8名)

審査官 塚中 直子

(56)参考文献 特開 昭62-181214 (JP, A)

(54)【発明の名称】マスクされた粒状物

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】多価アルコール、水溶性界面活性剤およびそれらの混合物から選ばれる、融点が40℃～90℃の粉粒状の水溶性低融点物質と、塩酸プロカインアミド以外の苦みを有する薬物とを溶融造粒して得た粒状物を、該低融点物質の融点以上の温度で、アクリル酸系高分子及びセルロース系高分子から選ばれる微粉状の水不溶性高分子及び微粉状添加剤と流動下、溶融して得た、前記薬物の苦みがマスクされた粒状物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物の不快な味などがマスクされた粒状物に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品における錠剤、カプセル剤など種

10

2

々の剤型にあって、顆粒剤あるいは細粒剤などの粒状製剤の果たす役割は、特に小児や老齢者の服用性及びコンプライアンスの向上において極めて重要である。そして近年、患者の高齢化が急速に進む中で益々その需要は高まっている。しかしながら粒状製剤であっても苦味や酸味あるいは刺激性などの不快な味を有する薬物が含まれている場合においては、必ずしも服用しやすい製剤とはなり得ない。

【0003】このため、一般に不快な味を有する粒状製剤には、不快な味をマスキングするための製剤的工夫がなされるのが通例である。一般に最も多く用いられる製剤手法としては、ワックスや水不溶性高分子など口中で溶解しないコーティング剤を粒状物表面にコーティングする方法がある。この場合、従来ではコーティング剤を有機溶媒に溶かすか、または水に懸濁させてスプレー

ーティングを施す方法が用いられていた。しかしながら、有機溶媒を用いることは、作業者への衛生上の悪影響、環境汚染及び製剤中の残留など問題点が多い。このため最近ではコーティング剤を可塑剤とともに水に分散させてコーティングを施す方法が見いだされ、広く用いられるようになった。しかしこの方法もまた、水に不安定な薬物には不適当であり、更には水易溶性の薬物に適用した場合では薬物がコーティング液に溶けやすいため、コーティング時の粒状物同士の付着による凝集物の発生や被膜形成不良等の欠点を有する。また、スプレーコーティングの場合、コーティング速度や温度など製造条件の変動要因が多いため、常に一定品質の製剤を得るために精度の高い条件管理が必要となる。特に、粒状製剤のマスキングにおいては、水不溶性のコーティング剤を用いるため、条件変動による被膜形成性のバラツキや被膜量のわずかな変動により品質上重要となる薬物の溶出特性に大きな影響を及ぼすことを注意しなければならない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は薬物のにがみなどを効果的にマスクした粒状物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は不快な味を有する薬物の粉体を粉粒状の水溶性低融点物質と溶融造粒し、得られた造粒物を当該低融点物質の融点以上の温度で微粉状の水不溶性高分子及び微粉状添加剤と溶融造粒すると上記不快な味が効果的にマスキングできるとの知見に基づいてなされたのである。

【0006】すなわち、本発明は、粉粒状の水溶性低融点物質と薬物の粉体とを溶融造粒して得た粒状物を該低融点物質の融点以上の温度で、微粉状の水不溶性高分子及び微粉状添加剤と流動下で溶融して得た粒状物に関し、該粒状物の表面には、水溶性低融点物質、水不溶性高分子及び上記添加剤からなる皮膜が形成されていることを特徴とする。ここで、水溶性低融点物質とは、多価アルコール、水溶性界面活性剤およびそれらの混合物から選ばれ、「水不溶性高分子」とはアクリル酸系高分子およびセルロース系高分子から選ばれる。

【0007】本発明において水溶性低融点物質を用いて造粒された溶融造粒物（以下、被コーティング粒状物と称す）としては、特開昭58-214333号に開示された粒状物、即ち不快な味を有する薬物粉体と粉粒状の水溶性低融点物質とを該低融点物質の融点以上の温度で流動混合下、加熱し該低融点物質の溶融過程で薬物粉体を該低融点物質に付着させて得られる造粒物があげられ、その大きさは一般に $150\sim1400\mu\text{m}$ のものが使用される。該被コーティング粒状物は効率よく被覆を施すために滑らかな表面であることが望ましいが、上記公開公報の造粒方法によればほぼ球状で滑らかな表面を

もつ被コーティング粒状物を製することができます。

【0008】本発明で用いる水溶性低融点物質としては、その融点が $40\sim90^\circ\text{C}$ 、好適には $50\sim80^\circ\text{C}$ のものが望ましく、例えば、マクロゴール20000、マクロゴール6000、マクロゴール4000などの多価アルコール類、水溶性界面活性剤もしくはこれらの混合物が挙げられる。また、高級脂肪酸などの水不溶性の低融点物質であっても、マクロゴール類などの水溶性低融点物質と共に融して得られる混合物も使用することができる。又、粉粒状のものを使用するのが好ましく、その粒径は目的とする粒状物の粒径に応じて決定すればよく、通常 $100\sim840\mu\text{m}$ の範囲のものを用いるのがよい。

【0009】上記水溶性低融点物質を用いて溶融造粒される薬物としては、不快な味を有する薬物である塩酸セトラキサート、オフロキサン、インドメタシン、アスピリンなどをあげることができる。これらは通常低融点物質1重量部に対し8重量部以下、好ましくは $0.5\sim5$ 重量部使用するのがよい。上記被コーティング造粒物は水溶性低融点物質と薬物のみで形成することができるが、賦形剤としてとうもろこしデンプン、乳糖等を使用することができ、その使用量は低融点物質1重量部に対し通常8重量部以下とするのがよい。又、賦形剤としては粒径が通常 $1\sim150\mu\text{m}$ のものを使用するのがよい。

【0010】本発明の粒状物にかかる水不溶性高分子としては、オイドラギットS、オイドラギットL、オイドラギットRS、オイドラギットRLなどのアクリル酸系高分子、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなどのセルロース系高分子等が挙げられる。水不溶性高分子は、一般に $20\mu\text{m}$ 以下に粉碎されたものを使用するのが好ましく、その使用量は被コーティング粒状物1重量部に対し通常 $0.01\sim0.3$ 重量部とするのがよい。

【0011】次に、微粉末状添加剤としては、例えば、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、合成ケイ酸アルミニウムあるいはこれらの混合物などが挙げられる。このうち、無機粉体を使用するのが好ましい。その大きさは任意とすることができるが、通常 $20\mu\text{m}$ 以下のものを使用するのが好ましい。その使用量は、被コーティング粒状物1重量部に対して通常 $0.001\sim0.5$ 重量部とするのがよい。

【0012】本発明の粒状物は、例えば、以下の方法により製造することができる。まず、粉粒状の水溶性低融点物質を用いて通常 $0.1\sim150\mu\text{m}$ 粒径の薬物粉体と、場合によっては適当な賦形剤とともに流動混合下、低融点物質の融点以上の温度に通常 $5\sim30$ 分間加熱しながら造粒することにより被コーティング粒状物を得る。得られた被コーティング粒状物及び水不溶性高分子

を微粉末状添加剤、所望によっては被コーティング粒状物1重量部に対して通常0.1重量部以下の上記の如き賦形剤とともに回転混合機あるいは流動乾燥機に入れ、用いた低融点物質の融点以上の温度に保持しながら流動混合させることにより、被コーティング粒状物に微粉状添加剤及び微粉状水不溶性高分子を付着させて水溶性低融点物質、前記添加剤及び水不溶性高分子からなる皮膜を形成させることができ、こののち、混合操作を停止することなく冷却させることにより、目的とする粒状物を製造することができる。

【0013】加熱操作は通常温水または熱風により行われその温度は一般に、用いる水溶性低融点物質の融点より5~30℃高い温度で操作するのが好ましく、その時間は用いる原材料の種類や製造スケールによって異なるが、通常1~10Kg程度のスケールにおいては10~20分である。

【0014】

【発明の効果】本発明の粒状物は、口中における味のマスキング性、溶出性、外観、強度安定性等粒状製剤として優れた品質を有する。また、その他にも極めて有用な以下の利点を有する。

(1) 一般的マスキングのためのコーティングに比べて、コーティング液を調製する必要がない上、コーティング時間が大幅に短縮でき、また複雑な条件設定を必要とせず簡単な装置によって一定品質の製品を收率よく製造できる。

(2) 溶媒を用いる必要がないため、安全面、衛生面、公害面、製品中の残留などの危険性がなく、更に薬物の安定性も損なうことがない。

(3) 水溶性低融点物質の粒度を変えることにより、容易に製品の粒度をコントロールすることができる。例えば、造粒時150~250μmの水溶性低融点物質を用いると、粒径250~500μmの細粒剤が得られ、300~850μmの水溶性低融点物質を用いると、粒径500~1400μmの顆粒剤を得ることができる。

(4) 水溶性低融点物質、水不溶性高分子及び微粉末状添加剤の種類や量を調節することにより口中におけるマスキングの程度及び体内での溶出性を自由にコントロールすることができる。

【0015】次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

【0016】実施例1

流動層造粒機（グラットWSG-5型）に塩酸セトラキサート2.8Kg（粒径：150μm以下）、トウモロコシデンプン1.0Kg（粒径：10μm以下）及びマクロゴール6000（150~250μm、日本油脂製）1.2Kgを入れ、吸気温度80℃で加熱流動させながら造粒したのち冷却し、500μmのふるいにて篩過し、被コーテ

表1 試験結果

ィング粒状物を得た（平均粒径約400μm）。次にジャケット付きクロスロータリーミキサー（CM-10型）に該被コーティング粒状物2.1Kgと粉碎したオイドラギットS-100（平均粒径5μm、Rohm & Haas社製）0.12Kg、タルク0.73Kg（粒径：約10μm以下）及び軽質無水ケイ酸0.05Kg（粒径：1μm以下）を入れ、75℃の温水をジャケット内に循環させながら1分間に20回転の速度で回転させ、10分後循環水を水道水に切り替えて試料温度40℃まで冷却し、マスキング粒状物（細粒剤、平均粒径：約400μm）を得た。

【0017】実施例2

実施例1と同様にして得られた被コーティング粒状物4.2Kgを、粉碎したオイドラギットS-100（平均粒径5μm）0.24Kg及びタルク1.56Kg（粒径：約10μm以下）とともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度85℃で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着した（約20分）のち、ダンパー操作により熱風を室内空気に替え試料温度40℃まで冷却してマスキング粒状物（細粒剤、平均粒径：約400μm）を得た。

【0018】実施例3

流動層造粒機にオフロキサシン1.4Kg（粒径：10μm以下）、乳糖2.0Kg（粒径：100μm以下）、トウモロコシデンプン0.3Kg（粒径：10μm以下）及びマクロゴール6000（150~250μm）1.3Kgを入れ、吸気温度80℃で実施例1と同様にして被コーティング粒状物を得た（平均粒径：約400μm）。次にジャケット付きクロスロータリーミキサーに該被コーティング粒状物2.1KgとオイドラギットS-100（平均粒径7μm）0.1Kg及びタルク0.8Kg（粒径：約10μm）を入れ、実施例1と同様にしてマスキング粒状物（細粒剤、平均粒径：約400μm）を得た。

【0019】試験例1

実施例1、2及び3で得られたマスキング粒状物につき、口中マスキング試験及び溶出試験を実施した。また比較対象試料として、それぞれの被コーティング粒状物についても同様の試験を行った。口中マスキング試験は、試料のそれぞれ0.5gを口に含み苦味あるいは酸味を感じるまでの時間を測定しマスキング時間とした。なお試験者は5名とした。

【0020】溶出試験は、日局一般試験法溶出試験法第1法により行い、日局第1液を用いて試験開始後5分おきに30分までの試験液をサンプリングし、塩酸セトラキサートまたはオフロキサシンの吸光度を測定しその溶出率75%に達する時間（T₇₅%）を計算により求めた。これらの結果を表1に示す。

【0021】

マスキング時間	溶出時間(T ₇₅ %)

実施例1	被コーティング粒状物 マスキング粒状物	0～1秒 40～120秒	0.5分 7.2分
実施例2	被コーティング粒状物 マスキング粒状物	0～1秒 30～80秒	0.5分 6.5分
実施例3	被コーティング粒状物 マスキング粒状物	0～5秒 20～60秒	0.3分 1.7分

【0022】表1から明らかなように、本発明のマスキング粒状物は十分な口中マスキング性を有し、しかも速

Abstract of (1)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-058880
(43)Date of publication of application : 09.03.1993

(51)Int.Cl. A61K 9/16
A61K 47/32
A61K 47/38

(21)Application number : 03-021965 (71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD
(22)Date of filing : 15.02.1991 (72)Inventor : HARAMIISHI CHIKAO

(54) MASKED GRANULAR SUBSTANCE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a granular substance, especially improved in masking properties of taste in the mouth and having further excellent quality such as eluting properties, appearance and strength stability as a granular pharmaceutical.

CONSTITUTION: A granular substance is obtained by melting and granulating a powdery or granular water-soluble low-melting substance and medicinal powder, providing a granular substance and then melting the resultant granular substance with a fine powdery water-insoluble polymer and a fine powdery additive at a higher temperature than the melting point of the above-mentioned low-melting substance under flowing conditions.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.10.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2915590

[Date of registration] 16.04.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

-1-

(Partial translation)

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) PATENT PUBLICATION (B2)

5

(11) Patent Number 2915590

(45) Date of Publication: July 5, 1999

(24) Registration Date: April 16, 1999

(73) Patentee: 000002831 DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

10

TITLE: MASKED PARTICULATE SUBSTANCE

[0005]

[Means for Solving the Problem] The present invention has
15 been accomplished based on the findings that an unpleasant
taste is effectively masked when a medicament powder
having an unpleasant taste is subjected to melt-cooling
granulation with a water-soluble low-melting-point powdery
granular substance, and the obtained granulated substance
20 is further subjected to melt-cooling granulation at a
temperature higher than the melting point of the low-
melting-point substance with a water-insoluble finely
powdered high polymer and a finely powdered additive.

25 [0006] More specifically, the present invention relates to

a particulate substance obtained by flow-melting a particulate substance that is obtained by subjecting a water-soluble low-melting-point powdery granular substance and a medicament powder to melt-cooling granulation, with
5 a finely powdered water-insoluble high polymer and a finely powdered additive at a temperature higher than the melting point of the low-melting-point substance, and comprises a coating film consisting of the water-soluble low-melting-point substance, water-insoluble high polymer,
10 and the above additive formed on the surface of the obtained particulate substance. The water-soluble low-melting-point substance used herein is selected from polyhydric alcohols, water-soluble surfactants, and mixtures thereof. The "water-insoluble high polymer" is
15 selected from acrylic acid-based high polymers and cellulose-based high polymers.

[0010] Examples of water-insoluble high polymers used for the particulate substance of the invention are EUDRAGIT S,
20 EUDRAGIT L, EUDRAGIT RS, EUDRAGIT RL, and like acrylic acid-based high polymers; cellulose acetate phthalate, carboxy methyl ethyl cellulose, and like cellulose-based high polymers, etc. Preferably used water-insoluble high polymers are those generally pulverized to a size not
25 larger than 20 μm , and a suitable amount to be used is

generally 0.01 to 0.3 weight parts per weight part of particulate substance to be coated.

- [0011] Examples of finely powdered additives are talc,
5 light anhydrous silicic acid, magnesium aluminometasilicate, calcium stearate, magnesium stearate, titanium oxide, synthetic aluminium silicate, mixtures thereof, and the like. Of these, inorganic powders are preferably used. Powder size is optional, and generally
10 those smaller than 20 μm may advantageously be used. A suitable amount to be used is generally 0.001 to 0.5 weight parts per weight part of particulate substance to be coated.
- 15 [0012] Particulate substances of the present invention are, for example, prepared as follows. A medicament powder with a 0.1 to 150 μm particle size is usually flow-mixed with, if necessary, an appropriate excipient(s), using a water-soluble low-melting-point powdery granular substance
20 while being heated for generally 5 to 30 minutes at a temperature higher than the melting point of the low-melting-point substance for granulation to obtain the particulate substance to be coated. The obtained particulate substance to be coated, a water-insoluble high
25 polymer, a finely powdered additive and, if desired, the

above excipient(s) in an amount of generally not more than 0.1 weight parts per weight part of the particulate substance to be coated are loaded into a rotation mixer or fluidized dryer. The content is flow-mixed while

5 maintaining a temperature higher than the melting point of the low-melting-point substance used, thereby adhering the finely powdered additive and the finely powdered water-insoluble high polymer to the particulate substance to be coated to form a coating film consisting of the water-

10 soluble low-melting-point substance, the above additive, and the water-insoluble high polymer. Subsequently, the resultant is cooled without halting the mixing operation to prepare the desired particulate substance.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.